



Universidad Nacional Autónoma de México
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina

Hospital Infantil de México Federico Gómez

ANÁLISIS Y UTILIDAD DE LOS NIVELES DE CICLOSPORINA EN EL
TRASPLANTE PEDIÁTRICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

T E S I S

Para obtener el título de
especialista en:

P E D I A T R Í A

P R E S E N T A

DR. EDUARDO DE JESÚS GONZÁLEZ PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS

DRA. BRICEIDA LÓPEZ MARTÍNEZ



Ciudad de México, febrero del 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

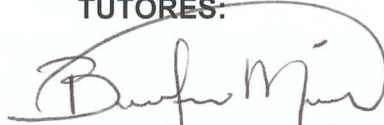
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

TUTORES:



**DRA. BRICEIDA LÓPEZ MARTÍNEZ
SUBDIRECTORA DE SERVICIOS AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DR. FÉLIX GAYTÁN MORALES
JEFE DE SERVICIO DE LA UNIDAD DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO**



**Q.C ISRAEL PARRA ORTEGA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DEL LABORATORIO CLINICO**

DEDICATORIA

A mi familia.

A mis maestros.

A mis pacientes.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
MARCO TEÓRICO.....	5
CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (CPH).....	7
TIPOS DE TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (TCPH).....	8
FUENTE DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS	9
ACONDICIONAMIENTO PRE-TRASPLANTE	13
ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)	14
TERAPIA INMUNOSUPRESORA POSTERIOR AL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS	16
FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES NO ESPECÍFICOS.....	17
FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES ESPECÍFICOS DE CÉLULAS T	18
OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS COMO TERAPIA INMUNOSUPRESORA EN TCPH.....	22
LA CICLOSPORINA Y SU PAPEL EN EL TCPH	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
JUSTIFICACIÓN	26
OBJETIVOS	26
HIPÓTESIS	27
METODOLOGÍA.....	27
Descripción General del Estudio.....	27
Criterios de Inclusión	28
Criterios de Exclusión	28
Criterios de Eliminación	28
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	30
RESULTADOS.....	31
DISCUSIÓN.....	35
CONCLUSIÓN.....	37
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	38
PERSPECTIVA	38
CRONOGRAMA.....	39
BIBLIOGRAFIA.....	40

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha utilizado como terapéutica para enfermedades neoplásicas y benignas diversas, y es la Ciclosporina uno de los inmunosupresores más utilizados a nivel mundial para la prevención de la enfermedad injerto contra huésped en pacientes que reciben TCPH, en especial posterior a que distintas investigaciones demostraran que su administración, en conjunto con metotrexato, resultaba en una reducción de la incidencia y severidad de la EICH aguda con un impacto positivo en la supervivencia.

OBJETIVO: Evaluar la utilidad clínica de la cuantificación de la ciclosporina en los pacientes pediátricos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

METODOLOGÍA: Se realizó la revisión retrospectiva de la cuantificación de niveles de ciclosporina en 29 pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de los cuales se excluyeron 11 pacientes en quienes no se identificaron datos clínicos del post-trasplante.

Para el análisis de estudio se incluyeron 18 pacientes pediátricos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de los cuales fueron 6 femeninos y 12 masculinos, la mediana de edad fue de 9 años con intervalo de 1 a 17 años de edad.

RESULTADOS: Las dosis de ciclosporina administradas a los pacientes fueron calculadas en mg por kg de peso por día obteniéndose una mediana de 4.28 mg/kg/día con intervalos de 1.25 a 6.4 mg/kg/día, sin embargo, estas dosis fueron siendo modificadas según el valor de la cuantificación realizada por el laboratorio y el estado clínico del paciente asociado a infecciones, enfermedad injerto contra huésped y a signos y síntomas de toxicidad.

CONCLUSIÓN: Los resultados de esta investigación retrospectiva nos han permitido realizar la descripción del comportamiento de los niveles de la ciclosporina, los cuales sin embargo tienen la limitante de ser mediciones personalizadas y no protocolizadas en sus tiempos de cuantificación. Sin embargo, podemos concluir que la cuantificación de los niveles de ciclosporina es fundamental para el postrasplante de células progenitoras hematopoyéticas y para aquellas intervenciones clínicas que el médico pudiera realizar de forma prematura.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas fue desarrollado hace ya más de 50 años inicialmente como tratamiento de lesiones por radiación y posteriormente para neoplasias hematológicas y linfoides diversas ⁽¹⁾, teorizándose la restitución total de las líneas celulares sanguíneas de los individuos con dichos padecimientos. Sin embargo, desde su conceptualización hasta los avances que hoy se viven en el campo del trasplante de células hematopoyéticas, han existido obstáculos inherentes a la complejidad del proceso que hubieron de ralentizar su aplicación clínica como la conocemos hoy en día. La médula ósea, el tejido del que se obtienen las células progenitoras, no es un órgano sólido sino uno difuso y no directamente accesible ⁽¹⁾. Tras superar la barrera de su colección, cultivo y aplicación al individuo afectado, el otro gran problema es la capacidad de este tejido trasplantado de generar una respuesta inmune propia que afecta de manera negativa el éxito del trasplante, lo que conocemos como enfermedad injerto contra huésped.

En 1959, el Dr. Edward Donnall Thomas dio inicio a la aplicación de los resultados obtenidos desde una década atrás en estudios animales para el tratamiento de leucemia en humanos, convirtiéndolo en uno de los pioneros del procedimiento. Él y sus colegas reportaron en ese año el caso de un paciente con leucemia en estadio terminal quien fue tratado con irradiación total seguida de la infusión de tejido de médula ósea obtenida de su gemelo idéntico, un trasplante singénico ⁽²⁾. Con este procedimiento el paciente mostró una remisión de 3 meses seguida de una recaída de la leucemia que concluyó en su fallecimiento, pero dejando en claro como el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) constituía un horizonte terapéutico alentador aún por descubrir.

Sin embargo, fue con el descubrimiento del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) en la década de los 60's que realmente pudo despegar la investigación y experimentación en materia de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas ⁽¹⁾. Los genes de los distintos HLA se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6 y pertenecen al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), una región genómica de

aproximadamente 4 kb la cual representa una de las más extensas y a su vez más estudiadas de todas. Se divide en tres regiones las cuales se denominan como clase I, II y III. De estas regiones, la I y la II son las encargadas de la codificación de las moléculas de HLA ⁽³⁾.

Las moléculas del HLA clase I son las encargadas del reconocimiento de péptidos (antígenos) sintetizados en el citoplasma celular, como en el caso de infecciones por patógenos intracelulares como los virus o en el caso de células cancerosas, las cuales posteriormente presentan a los linfocitos TCD8+ (citotóxicos) y con ello generan una respuesta inmune que termina con la lisis de la célula infectada ⁽³⁾⁽⁴⁾.

Las moléculas del HLA clase II por otro lado, tienen la función de presentar antígenos exógenos, derivados de la fagocitosis de patógenos extracelulares por las células denominadas 'presentadoras de antígenos', las cuales expresan en su superficie estas moléculas del HLA clase II. Los patógenos son entonces degradados y sus péptidos son procesados y presentados a las células efectoras, en este caso, a los linfocitos TCD4+ (helper) ⁽³⁾⁽⁴⁾.

Finalmente, las moléculas del HLA clase III representan diversas proteínas involucradas de igual manera en la respuesta inmune, pero que no tienen que ver específicamente con la presentación de antígenos. En esta región genómica, situada entre la I y la III encontramos genes para codificación de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) y beta (TNFb), y proteínas como los factores C2 y C4 del complemento entre muchas otras.

Es de suma importancia como se verá más adelante, el saber que los genes del CMH se heredan como haplotipos, lo cual acorde con la herencia Mendeliana clásica nos dice que 2 hermanos tienen 25% de posibilidad de tener HLA idénticos ⁽¹⁾.

Para la década de los 70's, Thomas y sus colaboradores se dedicaron al tratamiento de pacientes con leucemia avanzada utilizando la médula ósea de sus gemelos idénticos, y por lo tanto con HLA cien por ciento compatibles, tras la ablación de la médula ósea del receptor con irradiación total combinada con ciclofosfamida ⁽¹⁾⁽⁵⁾ mostrando éxito en la mitad de los casos reportados.

Fue también durante esta década que se observó y caracterizó la respuesta inmune que generaba el tejido trasplantado sobre las células del receptor, tanto a nivel sistémico, dando lugar a lo que se denominó como 'enfermedad injerto contra huésped', como en

contra de las células neoplásicas, dándose a conocer el fenómeno de 'enfermedad contra tumor'.

En 1979, el grupo liderado por Paul L. Weiden ⁽⁶⁾ realizó el estudio de 242 pacientes con leucemia aguda quienes recibieron trasplante de médula ósea, 46 de gemelo idéntico y 196 de hermanos haplo idénticos, en donde se observó cómo los pacientes que presentaron datos clínicos de EICH tuvieron una incidencia menor de recaída de la enfermedad, reportándose a su vez una mayor incidencia de EICH y menor incidencia de recaída en receptores de células de médula ósea de hermano no gemelo en comparación con los de gemelo idéntico ⁽⁶⁾, hallazgo consistente con la participación fundamental del HLA en la generación de la respuesta inmune del injerto.

Todo este trabajo fue el fundamento del entendimiento del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas como lo conocemos en la actualidad.

CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (CPH)

El sustrato y fundamento del trasplante de médula ósea son precisamente las células progenitoras hematopoyéticas, las cuales es preciso entender bajo el concepto de la producción constante y jerarquizada que sucede con cada línea celular sanguínea en la médula ósea hasta llegar a los productos celulares maduros que se encuentran en la sangre periférica. Estas células sanguíneas maduras entonces son el producto de precursores menos diferenciados que se encuentran en el tejido de la médula ósea. Estas células precursoras a su vez descienden de células más primitivas y, originalmente, de una célula madre o célula "tronco" (stem-cell) hematopoyética, las cuales actualmente se identifican por la expresión del antígeno CD34.

El CD34 es un antígeno de superficie que corresponde a una fosfoglicoproteína transmembrana que, si bien desde su descubrimiento en 1984 se ha descrito como marcador de células progenitoras hematopoyéticas, hoy en día sabemos que se encuentra también en la superficie de diversas otras líneas celulares, como lo son los queratocitos, las células satélites musculares, células intersticiales, células endoteliales, células progenitoras epiteliales, y de manera importante también en precursores de linfocitos B. Su función aún no se encuentra bien dilucidada pero tiene que ver con la adhesión celular e inicio de procesos de diferenciación, como lo demuestra el hecho de que su principal ligando es la Selectina-L ⁽⁷⁾. Con todo lo anterior, este antígeno de

superficie CD34 en el contexto del TCPH es clave para la identificación, separación y cultivo de las células progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea o sangre periférica.

Todas las células madre, incluyendo las hematopoyéticas, tienen la capacidad única de producir células “hijas” que retienen ciertas características de la célula madre; no se especializan y se renuevan a sí mismas, lo que provee una fuente continua de progenitores y asegura en todo momento la producción de nuevas células sanguíneas. Incluso, una sola célula progenitora hematopoyética puede restablecer por completo el sistema linfo-hematopoyético de un animal letalmente irradiado, como lo demostraron en 1996 Osawa y colaboradores.⁽⁸⁾

De la misma manera, los tejidos que desarrollan células cancerosas poseen una subpoblación celular que funciona como células progenitoras o células madre, y que se encargan al igual que en los tejidos sanos, de renovarse a sí mismas y de preservar de esta manera la producción de células neoplásicas. Los tumores entonces derivan de células progenitoras malignas que usualmente se originan de células madre hematopoyéticas normales que cumplen con todas las características descritas anteriormente⁽⁹⁾.

Sólo uno en un millón de blastos corresponde a una verdadera célula progenitora hematopoyética, en relación a su capacidad de renovarse y perpetuar la enfermedad.

TIPOS DE TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (TCPH)

Al clasificar las variantes que existen de trasplante de CPH se utiliza la relación que guardan las células del donador con las del receptor. Es así como consideramos 4 tipos de trasplante:

- **AUTÓLOGO:** Si las células progenitoras se obtienen del mismo paciente.
- **SINGÉNICO:** Cuando la fuente de las células es un hermano gemelo homocigoto.
- **ALOGÉNICO:** Cuando la fuente de las células es un hermano consanguíneo que ha heredado ambos haplotipos de HLA idénticos a los del receptor (HLA idéntico de donador relacionado)

- HAPLOIDÉNTICO: Cuando la fuente de las células es un pariente con HLA no totalmente compatible. ⁽¹⁰⁾.

FUENTE DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

En la actualidad existen 3 fuentes de obtención de las CPH; la médula ósea, la sangre periférica y la sangre de cordón umbilical.

Médula Ósea

Corresponde al primer sitio del que se obtuvieron células progenitoras hematopoyéticas para trasplante. El tejido se obtiene mediante la punción y aspiración repetida de las crestas iliacas posteriores del donador, bajo anestesia local o general, con una aguja de aspiración de calibre grueso.

La cantidad de tejido de médula ósea que correspondería a cada paciente para su extracción se calcula con base en el tamaño del receptor o donador (dependiendo de quién sea más pequeño), específicamente su peso corporal, ya que existe una cantidad mínima calculada con base en este parámetro que asegura (o aumenta la posibilidad de manera considerable) el éxito del injerto de las células madre en el huésped. En el nuestra institución se obtienen entre 10-20ml/kg siendo la dosis celular óptima de 2.5×10^8 células nucleadas por kg de peso del receptor ⁽¹⁰⁾.

La médula se filtra para extraer los fragmentos óseos del tejido y se coloca en una bolsa de plástico para su infusión. Esta suspensión de células progenitoras hematopoyéticas se infunde de la misma manera que se hace con cualquier otro hemoderivado y es así como se administran las CPH que cosechadas tanto de la médula ósea como de la sangre periférica.

La médula recolectada se administra al receptor en menos de 24hrs en la mayoría de los casos. Por lo general el donador permanece hospitalizado para observación por 12 horas en lo que se recupera del efecto anestésico y se logra un adecuado control de síntomas asociados al procedimiento como dolor, náusea, astenia, etc. ⁽¹⁰⁾

Si se requiere, las células cosechadas de la médula ósea pueden congelarse y conservarse para ser usadas posteriormente, incluso años después, conservándose en adecuadas condiciones para su trasplante.

Este es el caso, por ejemplo, en los trasplantes autólogos en donde se realiza una cosecha de la médula ósea del propio paciente en un periodo de remisión de la enfermedad y él puede ser el receptor si más adelante presentara una recaída. ⁽¹⁾

El otro caso de preservación de CPH por congelación lo vemos en los injertos obtenidos de donantes de cordón umbilical, en las instituciones que fungen como bancos de cordón umbilical para trasplantes alogénicos.

Sangre Periférica

Dado que las CPH se desprenden continuamente de la médula ósea, entran a la circulación, y regresan a ella, la sangre periférica es una fuente conveniente de obtención de células madre y ha reemplazado a la médula ósea tanto para el trasplante autólogo como para la mayoría de los alogénicos.

Comparado con las CPH de la médula ósea, las obtenidas de la sangre periférica con las técnicas actuales producen una reconstitución hematopoyética más rápida. En el trasplante alogénico, sin embargo, la suspensión que contiene las células madre periféricas a su vez contiene mayor cantidad de linfocitos T que su equivalente derivado de la médula ósea, lo cual se ha visto que aumenta la incidencia y prolonga el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped en su variante crónica ⁽¹¹⁾ ⁽¹²⁾.

Como se mencionó anteriormente, el número de células hematopoyéticas periféricas se estima con el uso del antígeno de superficie CD34 como marcador subrogado.

Las CPH se encuentran en una concentración de sólo 1%-10% de lo encontrado en la médula ósea, y correspondiendo a parte de la fracción mononuclear de la sangre periférica. ⁽¹⁰⁾

El número de células CD34+ en la sangre periférica se puede aumentar movilizándolas desde la médula ósea con el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Estos factores son citocinas que producen una hiperplasia mieloide en la médula ósea con liberación de tanto de precursores granulocíticos como de neutrófilos hacia la circulación y su uso principal es precisamente para recuperación en pacientes con neutropenia inducida por quimioterápicos. Sin embargo, se llegó a observar que al día 4 o 5 de aplicación, aumentaba también de manera considerable el conteo de células CD34+ circulantes.

El mecanismo mediante el cual se logra aumentar la cantidad de CPH con el uso de estos factores tiene que ver con el aumento en la producción de proteasas derivadas de neutrófilos. Estas proteasas entonces degradan las proteínas que anclan a las CPH al estroma causando su liberación hacia la sangre periférica ⁽¹³⁾.

A este respecto, existe también un receptor en las células CD34+ denominado 'Receptor de Quimiocinas CXCR4' (CXCR4) el cual interactúa con una quimiocina denominada factor 1 alfa derivado de células estromales (SDF-1a) y promueve la adherencia de las CPH al estroma. Con base en el conocimiento de este mecanismo se desarrolló una molécula pequeña inhibidor reversible del CXCR4, la AMD3100. Esta molécula ha demostrado potenciar la acción del G-CSF para la movilización de CPH hacia la sangre periféricas ⁽¹⁴⁾.

Con la optimización del procedimiento de cosecha de CPH de la sangre periférica se pretende evitar el someter al donador a los riesgos que supone el uso de anestesia general o espinal, a la morbilidad del procedimiento de aspirado de médula ósea, a los riesgos inherentes de la hospitalización, así como al riesgo derivado de la exposición a productos sanguíneos.

Es así como este método de utilización de factores estimulantes para la movilización de las células madre ha ganado terreno desde hace unos años, desplazando en muchos lugares a la cosecha directa de células de la médula ósea como método principal de obtención de CPH. Su seguridad ha sido ampliamente revisada y actualmente no se han encontrado desventajas que proscriban su utilización. Si bien, como se mencionó anteriormente, los injertos de sangre periférica movilizada contienen mayor cantidad de linfocitos que los obtenidos de médula ósea y lo que ello implica en relación a la enfermedad injerto contra huésped, el efecto injerto contra leucemia y la reconstitución inmune del individuo trasplantado.

Con todo lo anterior, acorde con datos del Centro Internacional de Investigación en Trasplante de Sangre y Médula Ósea (CIBMTR) para el año 2016 ⁽¹⁵⁾, en el 65% de los TCPH haploidénticos realizados a nivel mundial, la fuente de las células progenitoras fue la sangre periférica, comparado por ejemplo con un solo un 30% en los años 90's.

Sangre de Cordón Umbilical

En octubre de 1989 se publicó en el New England Journal of Medicine un reporte de caso de un niño de 5 años con diagnóstico de anemia de Fanconi en quien se realizó el primer trasplante de CPH de cordón umbilical, obtenidas de la hermana del paciente minutos después de que la madre diera a luz, ya que previamente se había realizado estudio prenatal de compatibilidad de HLA en células de líquido amniótico, demostrando un HLA idéntico entre donador y receptor. Se realizó el procedimiento de trasplante y a los 90 días las células del paciente fueron indetectables. ⁽¹⁶⁾

Con este caso se demostró cómo las células madre obtenidas de cordón umbilical son suficientes para la reconstitución hematopoyética.

La sangre del cordón umbilical y de la placenta se recolecta inmediatamente después del nacimiento y se congela, y como se mencionó anteriormente, puede durar años conservando células progenitoras viables, lo cual la convierte en un excelente recurso cuando se requiere un trasplante de urgencia y no se cuenta con donadores disponibles.

Sin embargo, para lograr llevar a cabo un trasplante de células de cordón umbilical exitoso se requiere de más de un donador por paciente dado que el volumen que se obtiene de cada uno es muy poco. Un estudio revelador en este aspecto, fue el llevado a cabo por John E. Wagner y colaboradores ⁽¹⁷⁾ en 102 pacientes pediátricos con enfermedades malignas y no malignas que recibieron TCPH de cordón umbilical de donador no relacionado. En él se encontró que la dosis de células CD34+ fue el factor principal y el más significativo asociado al éxito del injerto, a menor mortalidad relacionada a tratamiento y a mayor supervivencia siempre y cuando se cumplieran dos condiciones: 1) que fueran injertos no concordantes en no más de 2 HLA y 2) que el injerto contuviera por lo menos 1.7×10^5 células CD34+ por kilogramo de peso corporal del receptor. Ellos recomendaron en ese entonces que la selección del injerto debe basarse en la dosis de células CD34+ cuando existen múltiples unidades de sangre de cordón umbilical no relacionado con una disparidad de no más de 2 HLA. ⁽¹⁷⁾

Posteriores estudios han demostrado de igual manera como el trasplante de CPH de cordón umbilical requiere una concordancia menos estricta en el HLA del que se requiere al utilizar otra fuente de células madre (médula ósea o sangre periférica) y de ello derivan una desventaja y una ventaja. Al mostrar menos alorreactividad es menor la incidencia de EICH aguda y crónica en pacientes con TCPH derivado de cordón umbilical sin perder actividad injerto contra tumor. La desventaja se presenta en la forma de una mayor

incidencia de infecciones como complicación en el postrasplante de estos pacientes debido a una más lenta reconstitución hematológica e inmunológica.

El uso a nivel internacional de CPH derivadas de cordón umbilical ha mostrado una tendencia a la baja en los últimos años. Acorde con datos del Centro Internacional de Investigación en Trasplante de Sangre y Médula Ósea (CIBMTR) para el 2009 se dio el pico máximo en la utilización de esta fuente de células progenitoras representando un 48% del total de los trasplantes de donador no relacionado en pacientes menores de 18 años. Sin embargo, en años subsecuentes se observó un declive en esta proporción siendo para el 2016 (último reporte) de sólo 28%. El primer lugar en esta categoría lo ocupan los injertos de médula ósea con 50% y en cuanto a CPH derivadas de sangre periférica, sólo un 21%.⁽¹⁵⁾

ACONDICIONAMIENTO PRE-TRASPLANTE

Previo a la realización del TCPH, el receptor debe someterse a una fase de acondicionamiento, la cual tiene la intención de eliminar las células de la médula ósea del paciente para poder después restituirlas con las CPH del donador sano por medio del trasplante, reduciendo de esta manera el riesgo de rechazo del injerto. En enfermedades malignas además el acondicionamiento tiene la finalidad de reducir en la medida de lo posible la carga tumoral mediante la destrucción de las células neoplásicas.

Existen varias formas de lograr este acondicionamiento del paciente candidato a TCPH mediante la combinación de agentes quimioterapéuticos entre sí o con radioterapia concomitante.

Según la intensidad con la cual se logran los objetivos previamente mencionados para el acondicionamiento, los distintos regímenes utilizados se clasifican en 3 categorías, esto acorde con las definiciones arrojadas en un consenso realizado en 2006 por el Centro internacional para la investigación del trasplante de médula ósea (CIBMTR)⁽¹⁸⁾, las cuales son: mieloablatoivo, no mieloablatoivo y de intensidad reducida.

El acondicionamiento mieloablatoivo se caracteriza por producir una paitopenia profunda, persistente y fundamentalmente irreversible, la cual requiere obligatoriamente de un TCPH ya que de lo contrario resultaría fatal. Esto se logra generalmente con un esquema de irradiación total más un agente alquilante, usualmente ciclofosfamida a altas dosis. También se utiliza la combinación de agentes alquilantes sin irradiación, principalmente

ciclofosfamida y busulfán. En enfermedades hematológicas malignas, las ventajas del uso de irradiación total a dosis de más de 8 Gy (usualmente entre 12 y 16 Gy) son sus propiedades inmunosupresoras, su efectividad en contra de las células neoplásicas y su penetración a sitios santuario. ⁽¹⁹⁾

El acondicionamiento no mieloablatoivo por definición es aquel que causa mínimas citopenias y que no requiere estrictamente de la infusión de CPH para la restitución posterior de la hematopoyesis ⁽¹⁸⁾. Este tipo de regímenes surgieron de la observación de la capacidad del injerto de ejercer una respuesta inmune en contra de las células neoplásicas, el efecto injerto contra tumor. Por otro lado, aunque no se alcanza una mieloablación al grado del acondicionamiento a altas dosis, se logra una inmuno-ablación adecuada para lograr la expansión de las CPH injertadas, aunque requiriendo una dosis más altas de las mismas ⁽²⁰⁾. Con este tipo de acondicionamiento se ha logrado realizar TCPH en pacientes previamente considerados no aptos debido a comorbilidades que los exponían a un alto riesgo de morbimortalidad con los regímenes mieloablatoivos. Ejemplos de estos esquemas son el uso de irradiación total a dosis menor a 2 Gy más un análogo de purinas, o la combinación de ciclofosfamida con fludarabina.

Finalmente el acondicionamiento de intensidad reducida se define como aquel que no cumple las características de un régimen mieloablatoivo ni de un régimen no mieloablatoivo. Esta categoría intermedia posee un rango variable y heterogéneo en cuanto a agentes y dosis utilizadas. Difiere del acondicionamiento no mieloablatoivo en que producen una pancitopenia prolongada y sostenida, que condiciona morbi-mortalidad si no se realiza TCPH para su restitución, pero que puede presentar reconstitución autóloga. A su vez difiere del acondicionamiento mieloablatoivo en que utiliza 30% menos de dosis de irradiación o alquilantes. ⁽²⁰⁾

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es un proceso inmunológico que sucede posterior a un TCPH en el que los linfocitos T infundidos se activan y desencadenan un daño en contra de distintos tejidos blanco del receptor. Actualmente constituye la segunda

causa de mortalidad en el postrasplante de estos pacientes ⁽²¹⁾. Dentro de la fisiopatología de la EICH aguda se distinguen clásicamente 3 fases:

La primera fase conocida también como fase aferente tiene como evento desencadenante el daño a los tejidos ocasionados por el acondicionamiento, ya sea mieloablatoivo o no mieloablatoivo, lo que deja al organismo en un ambiente proinflamatorio con extensa liberación de citocinas (IL-1, IL-6, TNF α), aumento en la expresión de antígenos de superficie del complejo mayor de histocompatibilidad y moléculas de adhesión celular, llevando a la activación de las células presentadoras de antígenos. También ocurre daño al epitelio gastrointestinal con alteración de la microbiota y liberación de antígenos bacterianos que favorecen el estado proinflamatorio generalizado.

La siguiente fase constituye la fase eferente. En este punto las células presentadoras de antígenos interactúan con los linfocitos T infundidos del donador presentándoles al aloinjerto, con la subsecuente activación y expansión de estas células. Los linfocitos T activados secretan interleucina 2 (IL-2) e interferón gamma (IFN- γ). La IL-2 controla y amplifica la respuesta inmune activando más linfocitos T y células NK.

Finalmente, el proceso se completa con la fase efectora, en la cual las células T activadas (linfocitos T citotóxicos) del donador ejercen su efecto citolítico causando daño a órgano blanco, manteniendo y amplificando esta respuesta e involucrando mediante señales quimiotácticas a macrófagos, neutrófilos y células 'natural killer' (NK).

Se clasifica en agudo o crónico dependiendo si los síntomas aparecen dentro de los primeros 100 días posteriores al TCPH o después de 100 días. Sin embargo, está descrita la persistencia de signos y síntomas correspondientes a EICH aguda más allá de ese punto de corte con o sin datos concomitantes de EICH crónica, con lo que se incluyeron entonces los conceptos de síndrome de sobreposición y de EICH aguda persistente/recurrente respectivamente. ⁽²¹⁾

Se han descrito ciertas características presentes en el donador o el receptor que aumentan el riesgo de padecer EICH posterior al TCPH. En el donador, como se mencionó previamente, el principal es la compatibilidad en el HLA. Otros más son la disparidad de género y la aloinmunización por multiparidad o transfusión de hemoderivados. En el caso del receptor, la edad y el régimen de acondicionamiento juegan un papel relevante. Sin embargo, la profilaxis con inmunosupresores recibida en el postrasplante es el principal factor descrito. ⁽³⁾

La triada clásica de afección clínica se manifiesta a nivel cutáneo, gastrointestinal y hepático. Sin embargo, otros órganos pueden ser blancos de esta condición, de manera especial el pulmón, reportándose desde neumonitis hasta hemorragia pulmonar masiva. ⁽³⁾ Acorde con la severidad de las manifestaciones clínicas por sistema, se le clasifica en grados de afección del I al IV y su tratamiento se basa en el uso de corticosteroides y su profilaxis con inhibidores de calcineurina y metotrexato como se revisará más adelante.

TERAPIA INMUNOSUPRESORA POSTERIOR AL TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

Como se puede inferir de lo planteado anteriormente, los intentos tempranos de llevar a cabo trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas exitosos encontraban en el rechazo al injerto y en la enfermedad injerto contra huésped sus mayores obstáculos, los cuales en un inicio llevaron a muchos investigadores a perder la esperanza en que el trasplante de médula ósea pudiera convertirse en recurso útil dentro de la medicina, y aunque muchos otros descubrimientos han contribuido al desarrollo exitoso de esta modalidad terapéutica sin lugar a dudas la introducción de la Ciclosporina constituyó uno de los mayores avances ⁽²²⁾, manteniéndose hoy en día como piedra angular en el tratamiento y profilaxis de pacientes trasplantados.

Los distintos antígenos de histocompatibilidad que expresan en su superficie las células del receptor de un TCPH son reconocidos como extraños por los linfocitos T del donador. Es entonces que estas células T se activan como resultado de este reconocimiento antigénico, iniciándose la respuesta inmunitaria correspondiente con activación y secreción de citocinas como interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interferón gamma (INF-G), con lo cual inicia el proceso que da lugar a la enfermedad injerto contra huésped (EICH) ⁽²³⁾.

Dentro de la gran batería de opciones farmacológicas con que se cuenta en la actualidad, diversos esquemas se han evaluado arrojando cada vez mayor información acerca de las combinaciones eficaces, con perfiles más seguros, intervalos óptimos, etc. A continuación, se mencionarán de manera breve los fármacos utilizados en la actualidad y su relevancia en el campo del TCPH.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES NO ESPECÍFICOS

A este grupo pertenecen los **corticosteroides**. Estos fármacos corresponden a la primera línea de tratamiento para la EICH aguda. Su mecanismo de acción es complejo y aún no bien caracterizado. Se ha demostrado su acción inmunosupresora mediante la disminución en la transcripción y traducción de los genes que codifican para las diferentes citocinas pro-inflamatorias como las mencionadas anteriormente en la fisiopatología de la EICH (IL-1, IL-2, TNFa, INF-G) además de actuar también sobre los linfocitos T reduciendo su número y disminuyendo su activación. ⁽²³⁾

La metilprednisolona es el agente clásico y de primera elección en el tratamiento del EICH. La dosis inicial es de 2mg/kg/día dividida en 2 dosis, si se nota progresión de la sintomatología se puede aumentar hasta 10mg/kg/día ⁽¹⁰⁾ aunque el beneficio real de estas altas dosis de esteroide no está completamente demostrado. El tratamiento habitualmente dura de 7 a 14 días. La respuesta completa se presenta en menos del 40% de los pacientes ⁽³⁾. Posteriormente ya que se observa respuesta al tratamiento de inicia su descenso gradual cada 4-7 días ⁽¹⁰⁾. Dosis más altas sólo incrementan el riesgo de infección y los efectos secundarios. La metilprednisolona no se debe suspender hasta que todos los signos y síntomas clínicos de EICH desaparezcan. En el EICH gastrointestinal, la budesonida oral puede darse de manera conjunta con la metilprednisolona. ⁽²³⁾

En cuanto a falla del tratamiento se distinguen dos situaciones clínicas. La primera se da cuando los síntomas avanzan a pesar de un tratamiento a dosis adecuadas y a la que se le conoce como falla verdadera. La segunda situación ocurre cuando existe una dependencia al uso del esteroide, es decir, la enfermedad recidiva al momento de la suspensión de estos. El pronóstico a largo plazo en el primer escenario que en el segundo.

Como es bien sabido, los esteroides sistémicos presentan una amplia gama de efectos secundarios de gran relevancia clínica y que son dependientes de la dosis y la duración del tratamiento. El síndrome de Cushing, hiperglucemia, hipertensión, osteoporosis, psicosis, necrosis aséptica del hueso, gastritis, miocardiopatía hipertrófica, formación de cataratas por mencionar algunos. Pero sobre todo, y en el contexto del TCPH, le confieren al paciente una susceptibilidad aumentada a infecciones. ⁽²³⁾

El **metotrexato** es un antagonista de ácido fólico. Actúa mediante la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa que convierte el ácido fólico en tetrahidrofolato. El tetrahidrofolato tiene la función de transferir grupos carboxilo individuales que son utilizados para la síntesis de purinas y timidilato. Eventualmente, el metotrexato interrumpe la síntesis normal de nucleótidos. En este respecto, los linfocitos son relativamente más susceptibles a la acción del metotrexato debido a que en ellos existe una síntesis intracelular más prominente de poliglutamato, lo cual constituye una vía sinérgica ya que este metabolito también ejerce un efecto inhibitorio directo de la dihidrofolato reductasa. En el contexto del tratamiento de la EICH el metotrexato puede entonces reducir la proliferación de las células T activadas. ⁽²³⁾

Los efectos adversos más comunes del metotrexato son: daño a la mucosa gastrointestinal y oral, toxicidad hepática y toxicidad renal. En caso de toxicidad aguda acorde con la gravedad del cuadro, su tratamiento va desde rescates con altas dosis de ácido folínico hasta la hemodiálisis. ⁽²³⁾

El metotrexato clásicamente se administra de forma intravenosa a 15mg/m² el día +1, y a 10mg/m² en los días +3, +6 y +11 del TCPH, en combinación con ciclosporina ⁽²⁴⁾ ⁽¹⁰⁾.

FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES ESPECÍFICOS DE CÉLULAS T

La **ciclosporina** por su mecanismo de acción pertenece a la familia de los inhibidores de calcineurina. Es una sustancia extraída del hongo *Hypocladium inflatum gams* la cual bloquea la transcripción de genes específicos de citocinas inflamatorias en las células T activadas. La ciclosporina se une a la ciclofilina, una enzima peptidil-prolil cis-trans isomerasa involucrada en el plegamiento de proteínas, formando el complejo citosólico ciclosporina-ciclofilina que inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina, lo cual impide la desfosforilación y subsecuente traslocación del factor nuclear de células T activadas (NFAT) con lo que no ocurre la transcripción de genes de diversas citocinas expresadas en los linfocitos T activados. Más aún, la ciclosporina bloquea la activación de la señalización llevada a cabo por la Jun cinasa N-Terminal (JNK) y el p38 interrumpiendo así la cascada molecular desencadenada por el reconocimiento antigénico, por una vía calcio independiente, lo que hace a la ciclosporina un inhibidor altamente específico de la activación de células T ⁽²³⁾ ⁽²⁵⁾.

En cuanto a efectos adversos, la ciclosporina presenta nefrotoxicidad dosis dependiente asociada a vasoconstricción de la arteriola aferente e isquemia ⁽²³⁾. Esta nefrotoxicidad es potenciada por el uso de medicamentos como aminoglucósidos o anfotericina B, los cuales son utilizados frecuentemente en el postransplante de CPH para tratamiento de infecciones secundarias a la propia inmunosupresión ⁽²⁶⁾.

Se ha reportado neurotoxicidad con una incidencia variable entre 20%-40% en TCPH siendo lo más común manifestaciones leves como temblor (el principal), agitación, insomnio, ansiedad, cefalea y disestesias ⁽²⁷⁾. La toxicidad severa al sistema nervioso central se reporta en 4% a 11% de los pacientes y se manifiesta como alucinaciones, confusión, afasia, ataxia, ceguera cortical, crisis convulsivas y paresia piramidal. Se ha visto que esta neurotoxicidad no es dosis dependiente, por lo que puede ocurrir tanto a dosis terapéuticas como supraterapéuticas ⁽²⁸⁾, siendo importante vigilar datos neurológicos en todo paciente recibiendo ciclosporina.

Otros efectos secundarios comunes con el uso de la ciclosporina son hipertensión arterial sistémica, hiperglucemia, dislipidemias, hirsutismo, hipertrofia gingival e incluso microangiopatía trombótica ⁽²³⁾.

Debe considerarse siempre que la ciclosporina es un potente inductor de enzimas del complejo de la citocromo p450 hepática y puede interactuar con medicamentos como el voriconazol.

La profilaxis estándar para la EICH incluye la combinación de ciclosporina con un curso corto de metotrexato como descrito anteriormente. La dosis es de 3mg/kg/día dividido en 2 dosis por vía intravenosa iniciando el día +1. Al contar con la vía oral se puede realizar el cambio incrementando la dosis a 6mg/kg/día ⁽¹⁰⁾, o lo correspondiente al doble de la vía intravenosa debido a las diferencias en la farmacocinética de su absorción. Requiere de monitorización para la realización del ajuste apropiado de dosis.

El objetivo terapéutico de los niveles séricos de ciclosporina varía según protocolos nacionales, regionales o institucionales. Acorde con las recomendaciones de la European Society for Blood and Marrow Transplantation y la European LeukemiaNet del 2014 el rango de concentración terapéutica óptima es de 200-300 ng/mL durante los primeros 21 a 28 días, y de 100-200 ng/mL por 90 días si no hay datos de EICH ⁽²⁹⁾. En nuestra institución lo referido en el protocolo vigente menciona una concentración blanco entre 250-400 mcg/L con administración por 6 meses ⁽¹⁰⁾.

El **tacrolimus** (FK506) comparte muchas de sus características con la ciclosporina. Se trata también de un inhibidor de la calcineurina y de su vía de señalización intracelular, por lo que sus efectos a nivel inmunológicos son muy parecidos. Es derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis* y su farmacodinamia consiste en la unión con la proteína 12 de unión a FK (FKBP12), con la cual forma un complejo que inhibe a la calcineurina y evita la desfosforilación y traslocación nuclear del NFAT⁽³⁰⁾.

Su perfil de toxicidad es también similar al de la ciclosporina, siendo el efecto adverso más común la nefrotoxicidad de la cual se han reportado incidencias que van desde 43% hasta 74%.^{(31) (32)}

Otros efectos secundarios incluyen hiperglucemia, hipertensión arterial sistémica, diarrea, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, cefalea y microangiopatía trombótica⁽²³⁾.

La dosis para efectos profilácticos es de 0.03 – 0.04 mg/kg/día como infusión continua y al contar con la vía oral se realiza el cambio administrando 0.15 mg/kg/día en dos dosis divididas. Las concentración deseada en sangre total se encuentra en el rango de 10 – 30 ng/mL⁽³⁰⁾.

El **sirolimus** o rapamicina es una lactona macrocíclica producida por el hongo *Streptomyces hygroscopicus* con propiedades inmunosupresoras y antiproliferativas utilizada hoy en día como tratamiento de una gran variedad de padecimientos.

Su mecanismo de acción involucra su unión con la proteína 12 de unión a FK (FKBP12), el mismo sustrato que el tacrolimus, sin embargo este complejo no inhibe a la calcineurina sino que tiene como diana al mTOR (mammalian target of rapamycin) una proteína cinasa que regula la traducción del mRNA y por lo tanto la síntesis proteica fundamental para la división y proliferación celular⁽³³⁾.

El sitio de unión en la proteína FKBP12 también es distinto al del tacrolimus, de ahí que se ha demostrado sinergia con el uso conjunto de ambos agentes como profilaxis para EICH ya que el complejo Sirolimus-FKBP12 no utiliza la vía de calcio-dependiente de la calcineurina para ejercer sus efectos inmunosupresores.⁽³⁴⁾

Además, se han demostrado otros efectos potencialmente benéficos del uso de sirolimus en el postrasplante de CPH, de los principales su efecto promotor de la expansión de linfocitos T reguladores, con lo cual se teoriza la conservación del efecto injerto contra leucemia del que es responsable esta subpoblación linfocitaria, mientras se inhibe la proliferación de los linfocitos T citotóxicos involucrados en la EICH. El sirolimus también presenta actividad antineoplásica, propiedades antifibróticas y antiproliferativas, una

disminución en la reactivación de virus latentes (CMV principalmente), bloqueo del proceso de presentación de antígenos y mínima nefrotoxicidad y hepatotoxicidad. ⁽³³⁾

La toxicidad reportada para sirolimus incluye dislipidemias, citopenias reversibles, retraso en la cicatrización de heridas (dada su acción antifibrótica) e incluso neumonitis intersticial ⁽³³⁾. Se requiere además estrecha vigilancia de datos clínicos de microangiopatía trombótica y de síndrome de oclusión sinusoidal, los cuales presentan una incidencia mayor con el uso de sirolimus. ⁽³⁵⁾

Otro fármaco es el **micofenolato**, un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa. Esta es la enzima limitante en la síntesis de novo de nucleótidos de guanosina ⁽²³⁾. La inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) se presenta en dos isoformas denominadas IMPDH tipo I y tipo II. El ácido micofenólico, que es el metabolito activo del mofetil micofenolato, ejerce una inhibición 5 veces mayor hacia la IMPDH tipo II que hacia la IMPDH tipo I. Los linfocitos T activados expresan la isoforma tipo II mientras que el resto de las células de un individuo expresan la tipo I ⁽³⁶⁾. De ahí que el efecto citostático del micofenolato sea preferentemente hacia las células T, derivando en un efecto inmunosupresor selectivo.

Además de este efecto específico, el micofenolato ejerce una acción protectora del injerto que deriva de la depleción de guanosina a dos niveles distintos: 1) disminuye la producción de moléculas de adhesión al suprimir su glucosilación, con lo cual se reduce la quimiotaxis de linfocitos y macrófagos a los sitios de inflamación; 2) disminuye la expresión de la isoforma inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS) al depletar al organismo de tetrahidrobiopterina, un cofactor esencial para su síntesis. Al no expresarse la iNOS en los linfocitos, no existe síntesis de óxido nítrico a partir de la arginina y se reduce el daño por peroxinitrito en los sitios de inflamación ⁽³⁶⁾.

Sus efectos adversos incluyen neutropenia, hiper o hipotensión, dolor abdominal, hiperglucemia y nefrotoxicidad. El régimen profiláctico utilizado es en combinación con ciclosporina. La dosis habitual es de 30 mg/kg/día dividida en 2 dosis por vía oral iniciando su administración en el día +1. El tratamiento debe continuarse hasta 1 mes en el caso de TCPH singénico o alogénico de donador relacionado, y hasta 3 meses en trasplantes de donador no relacionado o haploidéntico acorde con las recomendaciones de la EBMS/ELN del 2014 ⁽²⁹⁾.

OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS COMO TERAPIA INMUNOSUPRESORA EN TCPH

Dentro de este rubro encontramos a la **globulina antitimocito (ATG)**, el cual es una inmunoglobulina policlonal que puede producirse mediante la inyección de timocitos en caballos o conejos, y utilizando células de Jurkat como antígeno⁽²³⁾. La acción principal de la ATG, conocida desde hace décadas, es la depleción selectiva de linfocitos T mediada por complemento. Este efecto ha sido aprovechado en diversos escenarios clínicos como lo son el tratamiento de la anemia aplásica grave, la terapia de prevención o rescate del rechazo agudo en trasplante de órgano sólido o como parte del tratamiento de varias enfermedades autoinmunes. En el contexto del TCPH, se ha utilizado en regímenes de acondicionamiento para trasplante alogénico de CPH y en profilaxis para EICH.

Además de su mecanismo de acción principal, la ATG es capaz de inducir la apoptosis de las células B por la vía de las caspasas, efecto que se ha utilizado para el tratamiento del mieloma múltiple. Cuando se utiliza como parte del acondicionamiento de pacientes que recibirán un TCPH, se ha visto que promueve una desviación de fenotipo de las células dendríticas – las más potentes células presentadoras de antígenos – impidiendo su maduración. Las células dendríticas inmaduras muestran ‘tolerancia’ inmunológica a diferencia de las células dendríticas maduras que activan linfocitos T.

Otro efecto es su capacidad de modular la expresión de quimiocinas, moléculas de superficie de leucocitos y células endoteliales, promoviendo a su vez la proliferación de linfocitos T reguladores y ‘natural killer’.⁽³⁷⁾

Existen dos presentaciones disponibles en la actualidad. Las dosis recomendadas para profilaxis de EICH para ambas presentaciones son las siguientes: 10 mg/kg por 3 días para ATG-Fresenius®, (dosis total de 30 mg/kg) y para Thymoglobulin® de 2.5 mg/kg por 3 días (dosis total 7.5 mg/kg), ambos administrados en los días -3, -2 y -1. La globulina antitimocito también puede ser utilizada en el tratamiento de la EICH aguda como agente de segunda línea⁽²⁹⁾.

Actualmente existen muchos otros fármacos y estrategias terapéuticas valoradas en la profilaxis y tratamiento de la EICH aguda y crónica que han ido ganando terreno dentro de esquemas alternativos o bajo indicaciones muy específicas, sin embargo su revisión escapa al propósito del presente trabajo.

LA CICLOSPORINA Y SU PAPEL EN EL TCPH

Como se mencionó previamente, en un breve lapso de tiempo la Ciclosporina se convirtió en uno de los fármacos más utilizados a nivel mundial para la prevención de la enfermedad injerto contra huésped en pacientes con trasplante alogénico de CPH.

Tras los estudios iniciales de Powels ⁽³⁸⁾ y Barrett ⁽³⁹⁾ a principios de la década de los 80's, se demostró que la administración de la ciclosporina en conjunto con metotrexato tenía como resultado la reducción en la incidencia y severidad de la EICH aguda, lo cual se reflejaba en la supervivencia que también mostró un aumento significativo.

De manera inicial los estudios realizados en esa época reportaban una alta incidencia de toxicidad, lo cual se debía principalmente a las limitantes tecnológicas para una adecuada medición de los niveles del fármaco, llegando a reportarse incluso hasta concentraciones de 1000ng/mL. ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾

A este respecto, a pesar de la amplia experiencia con el uso de ciclosporina en el postrasplante de CPH, aún existen limitantes derivadas de su farmacocinética con las cuales el clínico tiene que lidiar día con día a fin de asegurar a cada paciente el beneficio máximo del tratamiento.

Una revisión realizada en el 2015 por Tafazoli ⁽⁴⁰⁾ y colaboradores puso al día la farmacocinética de la ciclosporina en el contexto específico del TCPH. Se encontraron varios aspectos importantes a considerar. El punto más relevante tiene que ver con la fase de absorción de la ciclosporina en donde se presenta una variabilidad que oscila entre el 20% y 50% para la biodisponibilidad oral de la ciclosporina. Más aún, la presencia de comida o bilis en el estómago retrasa su absorción y condiciona una concentración máxima en sangre menor con un tiempo para alcanzar el pico máximo menos predecible.

Incluso en un mismo paciente la absorción vía oral puede variar según su condición clínica. Ante una inflamación extensa de la mucosa gástrica se han observado concentraciones mayores de ciclosporina en sangre a una dosis fija, esto explicado por una pérdida parcial de la integridad de la barrera epitelial gástrica. Por otro lado, en el caso de un paciente con diarrea, la absorción se verá disminuida al igual que la concentración pico alcanzada en sangre.

Esto es de suma importancia en el paciente postrasplantado de CPH ya que a diferencia de los recipientes de otro tipo de trasplantes, cuentan con factores de riesgo para alteraciones gastrointestinales como lo son el régimen de acondicionamiento recibido, el siempre posible desarrollo de mucositis, y la misma afección gastrointestinal de la EICH.

En cuanto a la fase de eliminación de la ciclosporina, su metabolismo es preponderantemente hepático, a cargo de la isoforma 3A de la citocromo P450 (CYP3A), por lo que en el paciente que ha recibido quimioterapia hepatotóxica esto puede alterar la excreción del fármaco. Además, la ciclosporina presenta circulación enterohepática la cual también presenta gran variabilidad entre individuos.

Incluso durante la infusión intravenosa existe diferencia relacionada con el intervalo de administración y la velocidad de infusión, por lo cual algunos centros utilizan infusión continua de 24 horas para el postrasplante inmediato, mientras otros estandarizan la infusión a dos dosis cada 12 horas infundidas en 2 horas⁽⁴¹⁾ ⁽⁴²⁾. Ambas medidas tratan de mantener un área bajo la curva lo más estable posible durante el periodo crítico de los días que preceden al acoplamiento del injerto y para el caso de infusiones cortas no se ha visto aumento de reacciones adversas, toxicidad o intolerancia.⁽⁴²⁾

La eliminación renal es mínima, con menos de 1% de la dosis de ciclosporina y menos de 5% de sus metabolitos detectados en orina.⁽⁴³⁾

En cuanto a la distribución de la ciclosporina, se observa un aclaramiento más rápido de los niveles en sangre a mayor porcentaje de tejido adiposo, sin lograrse una correlación clara de esta con el peso corporal total. Más aún, un estudio publicado en el 2008 por Willemze y colaboradores⁽⁴⁴⁾ realizado en pacientes pediátricos con TCPH concluyó que al no existir esta correlación del peso corporal con la distribución y aclaramiento del fármaco, la estrategia para el cálculo inicial de la ciclosporina no debería considerar este parámetro ya que la variabilidad se encuentra en relación a muchos otros factores como los ya mencionados.⁽⁴⁴⁾

Los aspectos bioquímicos y farmacológicos del mecanismo de acción de la ciclosporina ya han sido discutidos previamente en esta revisión; sin embargo cabe resaltar que la capacidad de suprimir la respuesta inmune alorreactiva derivada de los linfocitos T del donador es el aspecto fundamental para la reducción de la morbimortalidad secundaria a EICH de los pacientes con TCPH y por lo tanto la investigación se encamina hacia lograr el máximo efecto inmunosupresor. Pero debe quedar claro también que la intensidad de la inmunosupresión postrasplante es uno de los más importantes determinantes del riesgo de recaída a través del impacto negativo o positivo que pueda tener sobre el efecto injerto contra leucemia, siendo este efecto particularmente relevante en pacientes que se someten a un TCPH con un acondicionamiento de intensidad reducida, en donde representa el mecanismo anti-leucémico dominante.

Por lo anterior, la estrategia debe ir encaminada hacia la modulación de la intensidad y duración de la inmunosupresión postrasplante de acuerdo al riesgo percibido de EICH y al riesgo de recaída de la enfermedad que se estime en cada paciente, individualizando así las características del tratamiento profiláctico para lograr el equilibrio que le brinde el máximo beneficio.

De ahí la importancia del seguimiento del paciente post TCPH con mediciones repetidas de los niveles de ciclosporina en suero para guiar los ajustes de dosis, la estrategia de administración y de esa manera optimizar tanto en concentración como en tiempo de exposición la terapéutica y lograr el mejor resultado clínico posible de una farmacoterapia que continúa siendo la base de la prevención de una de las principales causas de morbi-mortalidad en estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los factores de riesgo asociados al TCPH pueden desencadenar condiciones graves y potencialmente mortales cuando no son ponderadas de manera correcta. La evaluación del sistema inmunológico del receptor y el equilibrio de los componentes efectores, son de vital importancia para el equipo clínico, ya que la activación o supresión del sistema inmunológico se va a asociar al estado clínico del paciente pediátrico (infecciones, EICH aguda o crónica, injerto contra leucemia). Dentro de las principales estrategias para disminuir esta situación, la modificación del régimen de acondicionamiento es la más utilizada, ya sea mediante la adición de nuevos agentes o del aumento en la dosis de los agentes disponibles, sin embargo, esto ha conducido a un aumento en la morbilidad y en la mortalidad, por otro lado el manejo de la inmunosupresión utilizando inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina. Por ello es necesario implementar estrategias analíticas que permitan monitorizar la inmunosupresión.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la utilidad clínica de la cuantificación de la ciclosporina en los pacientes pediátricos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas?

JUSTIFICACIÓN

La inmunosupresión en el postrasplante de células progenitoras hematopoyéticas es de gran importancia para lograr un trasplante exitoso. La cuantificación de los niveles de la ciclosporina en el paciente con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas permite es crucial para que el medico realice las intervenciones necesarias para mantener la homeostasis del sistema inmunológico y así favorecer la expansión de células efectoras derivadas del trasplante, generando una inmunidad adaptativa eficiente, además de que el monitorear los niveles de ciclosporina en sangre periférica es una forma indirecta de la evaluación del riesgo de EICH. Diversos estudios han señalado la importancia de la cuantificación de los niveles de ciclosporina proporcionando información más específica de la inmunosupresión.

OBJETIVOS

General

Evaluar la utilidad clínica de la cuantificación de la ciclosporina en los pacientes pediátricos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Específicos

- Cuantificar los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
- Evaluar la dosis y los niveles de ciclosporina detectados por quimioluminiscencia.
- Analizar la utilidad de la cuantificación de los niveles de ciclosporina y relacionar la dosis con la EICH.

HIPÓTESIS

En los pacientes pediátricos sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, la cuantificación de la ciclosporina realizada de forma secuencial genera evidencias de la tolerancia y homeostasis del sistema inmunológico del hospedero y las células trasplantadas.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y analítico en el que se incluyeron pacientes de 0 a 18 años de edad con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Método de Muestreo: No probabilístico: Consecutivo y por conveniencia

Descripción General del Estudio

Se realizó una revisión de los niveles de ciclosporina realizado a los pacientes con TCPH realizado en el periodo de Julio del 2015 al 2016.

1.- A todos los pacientes entre 0 y 18 años de edad reclutados durante el tiempo del estudio y en quienes se realizó TCPH, se les tomo una muestra de 3ml de sangre periférica para realizar la cuantificación de los niveles de ciclosporina.

2.- Posteriormente se tomaron de 1 a 11 tomas de sangre periférica para cuantificar los niveles de ciclosporina por quimioluminiscencia de acuerdo a la condición clínica y bajo los criterios de los medios tratantes para evaluar el efecto de la ciclosporina.

Todo ello con carta de consentimiento informado y asentimiento del menor cuando así proceda

Criterios de Inclusión

- Pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez <18 años en quienes se realizó el TCPH y que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de Exclusión

- Pacientes previamente incluidos cuya muestra sea insuficiente al momento del experimento (cuantificación de ciclosporina)

Criterios de Eliminación

- Pacientes cuyo cuidador primario o tutor decida no continuar participando en el estudio.
- Pacientes que pierdan seguimiento.

Procedimiento de laboratorio para la cuantificación de la ciclosporina:

- Medición de Ciclosporina A mediante un ensayo de quimioluminiscencia.

Requisitos de la muestra

- a) Preparación del paciente: no haber tomado medicamento hasta que se le tome la muestra. Excepto en sospecha de intoxicación que se puede tomar en cualquier momento (es necesario conocer la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco).
- b) Tipo de muestra: sangre total.
- c) Condiciones de la muestra: muestra tomada recientemente antes de la administración de la dosis (5-10 min. antes).
- d) Identificación de la muestra primaria: tubo identificado con nombre, y que corresponda con la solicitud la cual deberá contener los siguientes datos:

- Nombre del paciente
 - Edad
 - Registro
 - Fecha
 - Sala
 - Nombre del médico solicitante
 - Peso
 - Dosis
 - Hora de última dosis
 - Hora de toma de muestra
- e) Volumen de la muestra: 3 mL.
- f) Estabilidad y conservación: hasta 7 días refrigeradas a una temperatura entre 2°C y 8°C antes del análisis. Hasta 6 meses a temperatura inferior a - 10°C. No más de 9 meses debido a pérdida del 46%.
- g) Criterios de rechazo:
- Muestra tomada en horario inadecuado (ver inciso c)
 - Datos del tubo no coincidan con la solicitud.
 - Muestra con coagulo.
 - Volumen menor al indicado.
 - Muestra en tubo Microtainer®.
 - Muestra en tubo sin anticoagulante.
 - Muestra con otro anticoagulante diferente al EDTA (como heparina o citratos).

Características del ensayo de medición

Se utilizaron micropartículas recubiertas con la molécula de captura específica del analito que se desea detectar (micropartículas recubiertas de anticuerpo monoclonal de ratón), analito medido y un conjugado marcado con acridinio.

La muestra, el diluyente del ensayo y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpo anti-CyA se combinan para formar una mezcla de reacción. La CyA presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anticuerpo anti-CyA. Después de una pausa, se añade el conjugado de ciclosporina marcado con acridinio a la mezcla de reacción. El conjugado de ciclosporina marcado con acridinio compite por los sitios de unión disponibles en las micropartículas. Después de una incubación, se lavan las micropartículas y se añaden las soluciones preactivadora y activadora a la mezcla de reacción, produciéndose una reacción de quimioluminiscente que se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación indirectamente proporcional entre la cantidad de ciclosporina presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico del Architect®.

Control de calidad en el procedimiento de medición

Se utilizan controles de tercera opinión de la marca BIORAD® con 3 niveles de concentración, nivel 1, nivel 2 y nivel 3; los cuales se procesan como si fueran muestras.

Frecuencia: 3 veces a la semana (días en que se procesa Ciclosporina).

Programa de control de calidad externo: Cada 15 días

Análisis estadístico

- Se realizó estadística descriptiva con frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), y gráficos de barra y circular

CONSIDERACIONES ÉTICAS

- La investigación realizada es parte del análisis de los protocolos de atención a los pacientes pediátricos con Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Riesgo de la investigación

- De acuerdo a la Ley General de Salud la presente investigación es de riesgo mínimo, ya que la toma de muestras de sangre es recomendable para el seguimiento de los pacientes trasplantados en quienes se realizan citometrías hemáticas y pruebas bioquímicas.
- Cabe mencionar que los resultados de la cuantificación de la ciclosporina se informaron el mismo día de la toma de muestra, esto permitió que los médicos tratantes tomaran la decisión de modificar el tratamiento de sus pacientes de considerarlo necesario.
- Todos los procedimientos que se llevaron a cabo en el presente proyecto de investigación se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia

RESULTADOS

Se realizó la revisión retrospectiva de la cuantificación de niveles de ciclosporina en 29 pacientes, de los cuales se excluyeron 11 pacientes en quienes no se identificaron datos clínicos suficientes acerca del trasplante.

Se incluyeron en el estudio 18 niños con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, los cuales corresponden a 6 pacientes femeninos y 12 pacientes masculinos. La mediana de edad fue de 9 años con intervalo de 1 a 17 años de edad cumplidos. Las características generales de los pacientes se describen en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Descripción de las características generales de los pacientes.

No.	Género	Edad (años)	DIAGNÓSTICO	FECHA DE TCPH	TIPO DE TCPH	Diagnóstico de EICH u otra característica	Peso (kg)	Dosis de CYA	Dosis por kg	Modificación de dosis	No. de mediciones
1	M	6	LMA M2 en 2da remisión	15/07/2015	Alogénico donador no relacionado cordón umbilical	-	20	30mg/12h	3	si	4
2	F	15	LLA de muy alto riesgo por cromosoma Filadelfia	11/03/2015	Alogénico donador relacionado HLA compatible 100%	-	50	130mg/12h	5.2	si	5
3	M	12	Leucemia aguda Linfoblástica en tercera remisión (antecedente de recaída testicular y segunda recaída a MO).	25/05/2016	TCPH alogénico, donador no relacionado	-	34	50mg/12h	2.9	si	3
4	F	8	LLA de muy alto riesgo por cromosoma Filadelfia positivo	13/12/2015	Haploidéntico de donador materno	Falla secundaria al injerto	20.5	6mg/kg/día	6	no	1
5	M	4	LMA M2 con monosomía 7, alto riesgo. Falla al injerto (TCPH haploidéntico donador materno).	02/03/2016	Alogénico donador no relacionado	EICH agudo cutáneo	15	45mg/12h	6	si	9
6	M	13	LLA en segunda remisión.	17/06/2015	Alogénico donador relacionado HLA compatible 100%	Si (10.08.15)	55.6	60mgkd	2.1	si	11
7	M	17	LMA secundaria. Antecedente de Rabdomiosarcoma (primario en paladar).	22/06/2016	TCPH haploidéntico donador materno	EICH cutáneo	60	-	-	si	1
8	F	5	LLA recaída temprana a MO. TCPH haploidéntico donador materno. Falla secundaria al injerto.	02/05/2016	TCPH haploidéntico donador materno	EICH cutáneo	16.2	10mg/12h	1.25	si	5
9	M	15	Anemia aplásica	10/09/2015 30/09/2015	Alogénico donador relacionado	Si (30/09/2015)	54	135mg	5	si	2
10	M	11	Adrenoleucodistrofia	08/04/2015	Alogénico donador no relacionado de cordón umbilical	-	58	60mg/12h	2	si	3
11	M	16	LMA en segunda remisión	04/03/2015	Alogénico donador relacionado haploidéntico	-	-	-	-	si	4
12	F	2	LMA M4, falla a 2 inducciones	15/09/2016	TCPH haploidéntico donador materno	-	13.2	4.9 mg	4.9	si	3
13	F	14	Anemia aplásica		Alogénico donador relacionado		35.1	100mg	5.7	si	3
14	M	1	LLA de alto riesgo por t(9,22)		Alogénico relacionado	SI	8.7	26mg	5.9	si	6
15	M	16	LMA M4 en segunda remisión	14/05/2015	Alogénico donador no relacionado HLA 100% compatible	Si (21/07/2015)	71	230mg	6.4	si	10
16	M	10	LLA en 3ra remisión, antecedente de recaída a MO. Falla primaria a injerto TCPH haploidéntico, falla secundaria a injerto TCPH alogénico	06/09/2016	TCPH alogénico 80% compatible	-	24.5	3.6mg	3.6	si	4
17	F	1	Síndrome de Hurler	30/04/2015 04/05/2015	Alogénico donador no relacionado de cordón umbilical	-	11	-	-	si	6
18	M	6	Trombocitopenia amegacariocítica	01/04/2016	TCPH alogénico células cordón umbilical	Falla al injerto	-	14mg	-	no	1

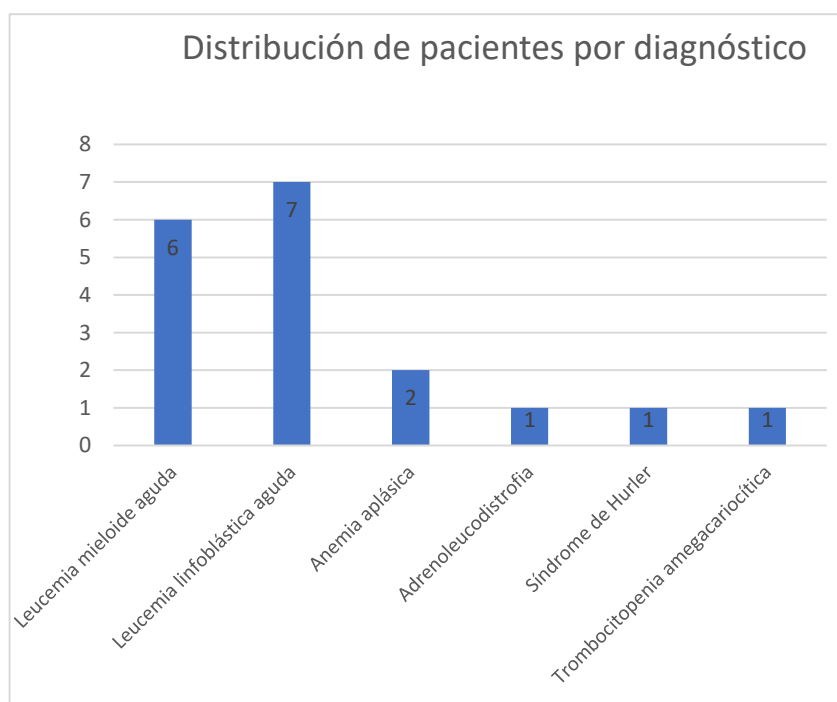
LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; MO, médula ósea; TCPH, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; HLA, antígeno leucocitario humano.

Tabla 2. Características demográficas y tipo de trasplante de los pacientes estudiados.

TOTAL DE PACIENTES POR GÉNERO	
MASCULINO	FEMENINO
12 (66.6%)	6 (33.3%)
RANGO DE EDAD (años)	MEDIA DE EDAD (años)
1 – 17	9.6
RANGO DE EDADES (años)	No. DE PACIENTES
1-4	4
5-8	4
9-12	3
13-17	7
TIPO DE TASPLANTE	No. de pacientes
Alogénico donador no relacionado	4
Alogénico donador relacionado	6
Haploidéntico donador materno	4
Alogénico de cordón umbilical	4

Los diagnósticos de base de los pacientes incluidos fueron, leucemias agudas linfoblásticas, leucemias agudas mieloblásticas y otras patologías no malignas como la anemia aplásica entre otras. (Grafica 1)

Grafica 1. Distribución de los diagnósticos de los pacientes sometidos a TCPH



Los tipos de trasplante fueron: haploidéntico (4), alogénico no relacionado (4), de cordón umbilical (4), y alogénico relacionado (6).

La dosis de ciclosporina administrada a los pacientes fue calculada en mg por kg de peso por día y fue una mediana de 4.28 mg/kg/día con intervalos de 1.25 a 6.4 mg/kg/día, sin embargo, estas dosis fueron siendo modificadas según el valor de la cuantificación realizada por el laboratorio y el estado clínico del paciente con respecto a la aparición de infecciones, enfermedad injerto contra huésped y a signos y síntomas de toxicidad.

El número de mediciones de los niveles de ciclosporina por paciente fueron de 1 a 11 con una media de 4.8 y una mediana de 4, lo que refleja que una distribución homogénea en el seguimiento analítico de inmunosupresión indirecta, teniendo en cuenta que el número de las cuantificaciones depende del estado clínico del paciente.

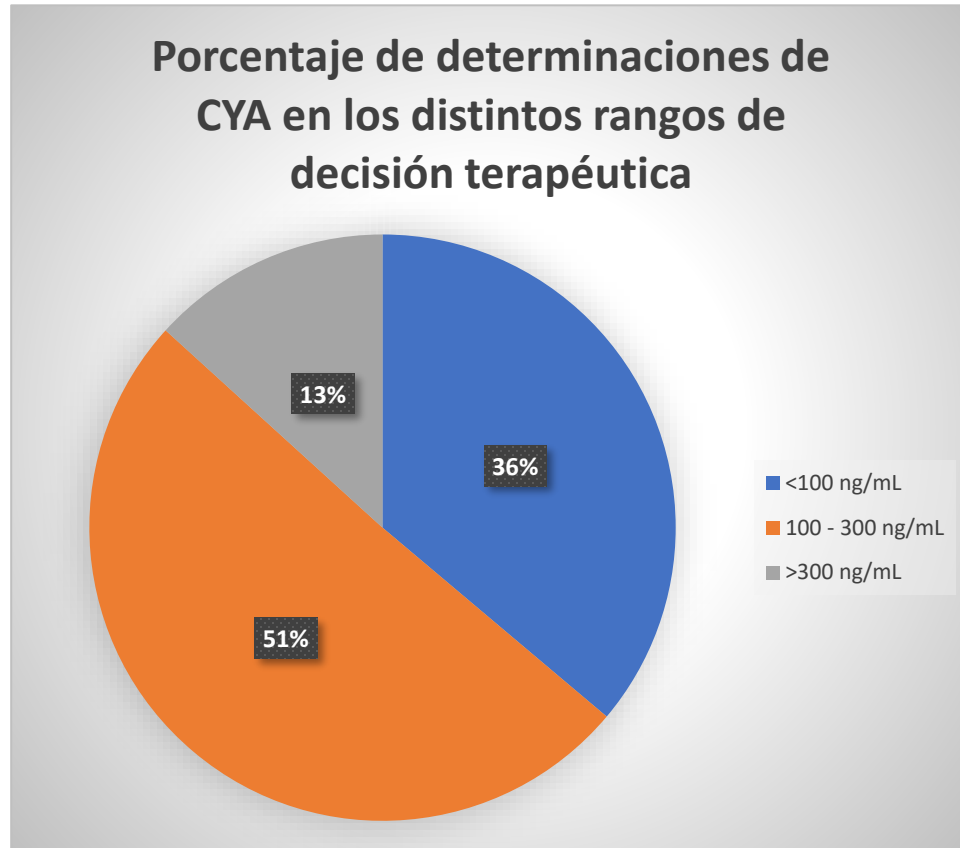
La enfermedad injerto contra huésped presentada en este grupo de pacientes fue del 38.9% la cual fue manejada con diferentes dosis de corticoesteroides, así como la modificación de la dosis de la ciclosporina.

Se identificó un 36.1% de niveles infraterapéuticos (menor de 100ng/mL), 50.6% en niveles de decisión terapéutica (de 100 a 300 ng/mL) y un 13.2% en rangos supraterapéuticos (mayor de 300ng/mL). Tabla 3 y Gráfica 2

Tabla 3. Relación del número total de determinaciones de niveles de ciclosporina (CYA) realizados en los 18 pacientes incluidos en el estudio y el rango de decisión terapéutica encontrado.

VALOR DE DE CYA (ng/mL)	No. DE DETERMINACIONES
<100	30
100 - 300	42
>300	11

Gráfica 2. Porcentaje de determinaciones de ciclosporina (CYA) en los distintos rangos de decisión terapéutica para la totalidad de las mediciones realizadas a los 18 pacientes incluidos en el estudio



DISCUSIÓN

Realizar el correcto monitoreo de la terapia inmunosupresora en los pacientes sometidos a TCPH es indispensable para el éxito del mismo, pues dentro de los factores más importantes que afectan negativamente a los pacientes que son sometidos a este procedimiento se encuentran la presencia de EICH (agudo y crónico) y fallas en el tratamiento inmunosupresor. El desarrollo de la EICH aguda se ve influido por: el número de linfocitos T maduros del donador que tienen capacidad alorreactiva infundidos al momento de realizar el TCPH, la discordancia de HLA o la incompatibilidad de género entre donador y receptor, la intensidad del régimen de acondicionamiento aplicado, la reactivación de virus como el CMV (citomegalovirus) y la fuente celular. La EICH crónica

es una respuesta inmune dirigida contra el sistema inmune del receptor, la cual puede inhibir por sí misma la función de las células T limitando la diversidad de TCR, el desarrollo de células T y produciendo disfunción en la producción de efectores, generalmente mediante daño de la médula ósea y/o timo, apoptosis y liberación de citocinas. La EICH aguda disminuye sustancialmente la producción tímica y la recuperación de linfocitos T CD4+, así como el repertorio de células T.

Cuando de manera simultánea existe la presencia de linfopenia, en el contexto de la EICH y con un tratamiento inmunosupresor prolongado, existe un alto riesgo de infecciones recurrentes durante al menos un año posterior al trasplante con virus latentes y patógenos oportunistas, en nuestra población este tipo de eventos afecta de manera negativa el desenlace de los pacientes, aumentando la mortalidad asociada al TCPH.

Lo identificado en la monitorización de la cuantificación de ciclosporina en los pacientes con TCPH de nuestra población es diferente de lo reportado en la literatura ⁽³¹⁾ ya que las recomendaciones de algunos centros de trasplantes es realizar la monitorización de los niveles de ciclosporina tan frecuente como 2 veces por semana, lo que ha permitido evaluar la farmacocinética de forma más estrecha en el postrasplante, y sobre todo en el contexto de un fármaco que presenta gran variabilidad inter e intra-paciente como se revisó previamente.

En nuestra Institución, estrategias de este tipo pueden generar un alto costo al seguimiento de los pacientes, repercutiendo directamente en nuestra capacidad de atención. Sin embargo, es necesario establecer un protocolo que guíe el seguimiento de nuestros pacientes, aun cuando cada uno de ellos requiera de un esquema de inmunosupresión personalizado por el tipo de TCPH y la enfermedad de base.

Se identificó un 36.1% de niveles de ciclosporina infraterapéuticos, que pueden estar influidos por la biodisponibilidad propia del medicamento o asociados a la disminución *per se* por la condición clínica del paciente, como lo reporta Tafazoli ⁽⁴⁰⁾, quienes observaron gran variabilidad en los niveles de ciclosporina en sangre tras su administración oral determinados por factores asociados a su absorción como lo son los distintos excipientes utilizados en las formulaciones, la presencia de alimento o bilis en la cavidad gástrica, o bien la integridad de la mucosa gástrica e intestinal que puede verse comprometida en el paciente postrasplantado. Su grupo recomienda entonces que debido a esta variabilidad farmacocinética entre pacientes e incluso en un mismo paciente a un distinto tiempo, las decisiones clínicas y terapéuticas se deben considerar con un nivel de ciclosporina

obtenido en un estado estable, el cual se alcanza hasta pasadas 3 vidas medias del inicio de su administración o cambio de dosis, lo que corresponde aproximadamente a 3 días. Por otro lado, Kimura S y cols. ⁽⁴¹⁾ reportan que el momento de la administración de la ciclosporina pudiera estar asociado a los efectos directos que se pretenden alcanzar en el postrasplante inmediato, esto no sólo para la vía oral sino también para la vía intravenosa, en donde observaron que incluso la velocidad de infusión es un factor determinante de las concentraciones finales alcanzadas en el estado estable, independientemente de los intervalos de administración, recomendando así infusiones no mayores a 2 horas en casos de dosis divididas ⁽⁴¹⁾ ⁽⁴²⁾, el 50.6 % de los niveles medidos se encontraron dentro de rango terapéutico, lo que nos refleja una inmunomodulación adecuada, que tiene como finalidad la expansión periférica de las células trasplantadas. Finalmente, un 13.2% con niveles supraterapéuticos, lo cual aumenta el riesgo de presentar toxicidad inherente al medicamento y predispone a infecciones, ya que se pierde la capacidad de respuesta de las células efectoras y los virus que se encuentran en latencia se pueden reactivar.

Es importante que se consideren los fenotipos para ajustar las dosis correspondientes de cada paciente ya sea metabolizador lento, rápido o ultrarrápido acorde a lo recomendado por la Food and Drug Administration (FDA).

CONCLUSIÓN

La cuantificación de los niveles de ciclosporina es fundamental para el periodo postrasplante de células progenitoras hematopoyéticas, sirviendo como apoyo para las intervenciones clínicas que el médico pudiera realizar de forma prematura con el objetivo de lograr la inmunomodulación adecuada a la etapa clínica del paciente y así favorecer la expansión periférica de las células trasplantadas, reduciendo los riesgos de la enfermedad injerto contra huésped, así como la aparición de infecciones oportunistas y en latencia.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Los resultados presentados en este estudio fueron obtenidos de datos retrospectivos, lo que permitió realizar la descripción del comportamiento de los niveles de la ciclosporina, sin embargo, tienen la limitante de ser mediciones no protocolizadas, limitadas y heterogéneas en cuanto al número de mediciones por paciente y el tiempo entre las mismas.

PERSPECTIVA

Esta investigación es la base para futuros proyectos enfocados en la cinética de los inmunosupresores administrados en los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, y que de esta manera pueda ser posible el establecer preguntas de asociación principalmente hacia el riesgo de enfermedad injerto contra huésped.

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	BIMESTRE												
	<u>N-D</u>	<u>E-F</u>	<u>M-A</u>	<u>M-J</u>	<u>J-A</u>	<u>S-O</u>	<u>N-D</u>	<u>E-F</u>	<u>M-A</u>	<u>M-J</u>	<u>J-A</u>	<u>S-O</u>	<u>N-D</u>
	<u>16</u>	<u>17</u>	<u>17</u>	<u>17</u>	<u>17</u>	<u>17</u>	<u>17</u>	<u>18</u>	<u>18</u>	<u>18</u>	<u>18</u>	<u>18</u>	<u>18</u>
<u>Elaboración de protocolo</u>	<u>X</u>												
<u>Actualización de bibliografía</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>
<u>Revisión e inclusión de pacientes</u>			<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>
<u>Realización de experimentos</u>					<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	
<u>Análisis de los resultados</u>					<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	<u>X</u>	
<u>Presentación de resultados</u>													<u>X</u>

BIBLIOGRAFIA

1. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2006 April; 17(354): p. 1813-26.
2. Thomas ED. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest.* 1959 June; 38(10): p. 1709-1716.
3. Olaya Vargas A. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría, Principios básicos. Primera ed. México D.F.: Editores de Textos Mexicanos; 2012.
4. Vega Robledo GB. Complejo mayor de histocompatibilidad. *Inmunología para médicos generales.* *Rev Fac Med UNAM.* 2009 Marzo-Abril; 52(2).
5. Thomas ED, Bruckner CD, Banaji M. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1977 April; 49(4).
6. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED. Antileukemic effect of graft-versus host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med.* 1979 May; 300(19): p. 1068-1073.
7. Sidney LE, Branch MJ, Dunphy SE, Dua S, Hopkinson A. Concise Review: Evidence for CD34 as a Common Marker for Diverse Progenitors. *Stem Cells.* 2014 June; 32(6): p. 1380-1389.
8. Osawa M, Hanada K, Hamada H, Nakauchi H. Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. *Science.* 1996 July; 273.
9. Bonnet DE, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature Medicine.* 1997 July; 3(7).
10. Gaytan Morales F, Medina Sansón A. Protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2011.
11. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a metaanalysis. *J Clin Oncol.* 2001 August; 19(16).
12. Stewart BL, Storer B, Storek J. Duration of immunosuppressive treatment for chronic

- graft-versus-host disease. *Blood*. 2004 December; 104(12).
13. Levesque JP, Liu F, Simmons PJ. Characterization of hematopoietic progenitor mobilization in protease-deficient mice. *Blood*. 2004 July; 104(1).
 14. Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood*. 2005 September; 106(5).
 15. D'Souza A, Fretham C. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides. 2017..
 16. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbac AD. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*. 1989 October; 321(17).
 17. Wagner JE, Barker JN, DeFor TB. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood*. 2002 September; 100(5).
 18. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Marzo; 15(3).
 19. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014 July; 124(3).
 20. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Hillard L, Ho V. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 December; 15(12).
 21. Nassereddine S, Rafei H, Elbahesh E, Tabbara I. Acute Graft Versus Host Disease: A Comprehensive Review. *Anticancer Research*. 2017 March; 37(4).
 22. Hogan WJ, Storb R. Use of Cyclosporine in Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2004 March; 36(2 Suppl).
 23. Davulcu EA, Vural F. Immunosuppressive agents in hematopoietic stem cell transplantation. *Trends in Transplant*. 2017; 10(5).
 24. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus

- host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*. 1986 March; 314(12).
25. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000 May; 47(2-3).
 26. Bastoni da Silva J, De Melo Lima MH, Secoli SR. Influence of cyclosporine on the occurrence of nephrotoxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014 April; 36(5).
 27. Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol*. 1999 May; 246(5).
 28. Noè A, Capelli B, Biffi A, Chiesa R, Frugnoli I, Biral E. High incidence of severe cyclosporine neurotoxicity in children affected by haemoglobinopathies undergoing myeloablative haematopoietic stem cell transplantation: early diagnosis and prompt intervention ameliorates neurological outcome. *Italian Journal of Pediatrics*. 2010 February; 36(14).
 29. Ruutu T, Gratwohl A, De Witte T. Prophylaxis and treatment of GvHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*. 2014 February; 49(2).
 30. Fortune K, Couriel D. Tacrolimus in hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009 July; 5(7).
 31. Uberti JP, Silver SM, Adams PT. Tacrolimus and methotrexate for the prophylaxis of acute graft versus host disease in allogeneic bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 1997 June; 19(12).
 32. Nash RA, Pineiro LA, Storb R. KF506 in combination with methotrexate for the prevention of graft versus host disease after marrow transplantation from matched unrelated donors. *Blood*. 1996 November; 88(9).
 33. Abouelnasr A, Roy J, Cohen S, Kiss T, Lachance S. Defining the Role of Sirolimus in the Management of Graft-versus-Host Disease: From Prophylaxis to Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 January; 19(1).
 34. Koenen HJ, Michielsen EC, Verstappen J. Superior T-cell suppression by rapamycin and FK506 over rapamycin and cyclosporine A because of abrogated cytotoxic T-lymphocyte induction, impaired memory responses, and persistent apoptosis. *Transplantation*. 2003 May; 75(9).

35. Robson M, Côte I, Abbs I, Koffman G, Goldsmith D. Thrombotic microangiopathy with sirolimus-based immunosuppression: potentiation of calcineurin-inhibitor-induced endothelial damage? *Am J Transplant*. 2003 March; 3(3).
36. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000 May; 47(2-3).
37. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leukemia*. 2007 July; 21(7).
38. Powels RL, Clink HM, Spence D. Cyclosporin a to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone marrow transplantation. *Lancet*. 1980 February; 1(8164).
39. Barrett AJ, Kendra JR, Lucas CF. Cyclosporin A as prophylaxis against graft-versus-host disease in 36 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 July; 285(6336).
40. Tafazoli A. Cyclosporine use in hematopoietic stem cell transplantation: pharmacokinetic approach. *Immunotherapy*. 2015 August; 7(7).
41. Kimura S, Oshima K, Okuda S. Pharmacokinetics of CsA during the switch from continuous intravenous infusion to oral administration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010 June; 45(6).
42. Hendriks M, Blijlevens N, Schattenberg A, Burger D. Cyclosporine short infusion and C2 monitoring in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2006 October; 38(7).
43. Naesens M, Kuypers D, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 February; 4(2).
44. Willemze AJ, Cremers SC, Shoemaker RC. Cyclosporin kinetics in children after stem cell transplantation. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 October; 66(4).